Ueber die Wirkungsgrade einiger narkotisch wirkenden Verbindungen auf das isolierte Froschherz

---

INAUGURAL-DISSERTATION

der

medizinischen Fakultät

der

KAISER-WILHELMS-UNIVERSITÆT STRASSBURG

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Boruch Nissenboym

aus Odessa (Russland)

ACAD. UGD. BAT. BIBL.

STRASSBURG i. E.
Buchdruckerei C. & J. Goeller, Magdalenengasse 16
1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg**

Dieballa [1]) und Zoepffel [2]) haben von verschiedenen Stoffen der narkotisch wirkenden Verbindungen der Fettreihe die kleinsten Mengen ermittelt, welche, in der Nährflüssigkeit gelöst, das am Williamschen Apparat arbeitende Froschherz zum Stillstand bringen. Ich habe in den vorliegenden Versuchen ebenfalls am Williamschen Herzapparat den Wirkungswert des Chloralhydrats, Bromurals, Trionals, Neuronals und Veronals festzustellen versucht. Die Ausführung meiner Versuche unterschied sich im wesentlichen in einem Punkte von den Versuchen Dieballas und Zoepffels. Diese Experimentatoren stellten fest, bei welcher Konzentration der Nährflüssigkeit an den untersuchten Stoffen der Herzstillstand erfolgte, unabhängig von der Zeit, in welcher er nach dem Beginn der Einwirkung des Giftes eintrat. Schmiedeberg hat darauf hingewiesen, dass die am Williamschen Apparat ermittelten Wirkungswerte der Stoffe der Digitalingruppe nur dann untereinander vergleichbar sind, wenn die Herzstillstände unter sonst gleichen Versuchsbedingungen alle

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 34, 1794, 137.

[2]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 49, 1903, 89.

zu der gleichen Zeit eingetreten sind; wobei dann, wenn die Mengen der Stoffe verschieden sind, die in der gleichen Zeit den Stillstand herbeiführen, die relativen Wirkungswerte sich aus den Verhältniszahlen dieser Mengen ergeben. Meinen Versuchen legte ich die Zeit von etwa durchschnittlich 30 Minuten zu Grunde. Ich begann mit geringeren Mengen, die erst nach längerer Zeit oder überhaupt keinen Stillstand hervorbrachten, und steigerte die Gaben, bis der Stillstand nach annähernd 30 Minuten eintrat. Zu den Versuchen wurde ausschliesslich Rana temporaria verwendet. Als Nährflüssigkeit diente frisches Rinderblut, das mit $^2/_3$ Volumen 0,7 prozentiger Kochsalzlösung verdünnt war. Eine besondere Sorgfalt erforderten die Versuche, welche an heissen Sommertagen angestellt wurden. Es war nicht leicht, ganz frisches Blut aus dem Schlachthause zu erhalten, auch konnte es selbst im Eisschrank nur ganz kurze Zeit frisch erhalten werden. Auch ist zu beachten, dass die Froschherzen in solchen Tagen meist nicht brauchbar sind. So ist es erklärlich, dass in einem Versuche bei einem Gehalt der Nährflüssigkeit von 6% Alkohol der Herzstillstand schon nach 5 Minuten eintrat, in einem anderen Versuche, zu einer anderen Zeit, erst nach 52 Minuten, während die durchschnittliche Zeit bei dieser Konzentration 35 Minuten betrug. Deshalb habe ich nur solche Versuche berücksichtigt, die unter den günstigsten Bedingungen ausgeführt wurden, namentlich wurde dabei auch darauf geachtet, dass die Herzen für die Nährflüssigkeit nicht durchlässig waren.

Die im Wasser sehr schwerlöslichen Stoffe habe ich in der Wärme in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und diese Lösung dann nach dem Erkalten durch Zusatz von Kochsalzlösung und Blut auf den erforder-

lichen Gehalt an letzteren und an der zu prüfenden Substanz gebracht.

Wie Dieballa und Zoepffel in ihren Versuchen, beberechnete ich aus dem Prozentgehalt der Nährflüssigkeit an wirksamer Substanz die Anzahl der Grammmoleküle der letzteren im Liter. Aus dem Verhältnis der letzteren ergab sich die relative Stärke der Wirkung, bezogen auf das Chloroform als Einheit.

In bezug auf den Charakter und die Stärke der Wirkung auf das Zentralnervensystem stimmt das Chloralhydrat vollständig mit dem Chloroform überein. Das gilt nach den Versuchen an Säugetieren auch für die Wirkung auf das Herz. Ich prüfte deshalb, ob in diesen Versuchen am Williamschen Apparat das Chloralhydrat auf das isolierte Froschherz ebenfalls so stark wirkt wie das Chloroform.

Versuche mit Chloroform $CH\,Cl_3$. Molg. 119

Gehalt der Nährflüssigkeit an Chloroform	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 0,118 %	nach 116 Minuten
2. 0,120 %	„ 104 „
3. 0,124 %	„ 92 „
4. 0,140 %	„ 74 „
5. 0,160 %	„ 51 „
6. 0,165 %	„ 43 „
7. 0,168 %	„ 29 „
8. 0,168 %	„ 33 „
9. 0,168 %	„ 38 „

In diesen Versuchen bringen 0,168% = 0,140 Grammmoleküle Chloroform im Liter den Herzstillstand in durchschnittlich 33 Minuten hervor.

Versuche mit Chloralhydrat $C_2 Cl_3 H_3 O_2$. Molg. 165

Gehalt d. Nährflüssigkeit an Chloralhydrat	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 0,220 %	nach 10 Minuten
2. 0,200 %	„ 24 „
3. 0,180 %	„ 43 „
4. 0,186 %	„ 38 „
5. 0,188 %	„ 33 „
6. 0,188 %	„ 35 „
7. 0,188 %	„ 30 „

In diesen Versuchen bringen 0,188% = 0,0113 Grammmoleküle im Liter in durchschnittlich 33 Minuten den Herzstillstand hervor. Es verhält sich die Wirksamkeit des Chloroforms zu der des Chloralhydrats wie 0,0140 : 0,0113 = 1 : 0,8. Stellt man der Berechnung das Mittel der Werte von den Versuchen 1—4 zugrunde, so ergibt sich das gleiche Resultat. Der mittlere Gehalt der Nährflüssigkeit in diesen Versuchen beträgt 0,196%, das Mittel der Zeit bis zum Eintritt des Herzstillstandes 29 Minuten, also im Durchschnitt annähernd in derselben Zeit, wie in den Versuchen 5—7. Im Liter sind demnach 0,0118 Grammmoleküle. Die Wirksamkeit des Cloroforms verhält sich demnach zu der des Chloralhydrats wie 0,0140 : 0,0118 = 1,0 : 0,84.

Versuche mit Bromural. $C_6 H_{11} Br N_2 O_2$ Molg. 223

Gehalt d. Nährflüssigkeit an Bromural	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 0,200 %	nach 6 Minuten
2. 0,200 %	„ 5 „
3. 0,160 %	„ 16 „

4.	0,140 %	nach 22 Minuten
5.	0,138 %	„ 28 „
6.	0,138 %	„ 34 „
7.	0,138 %	„ 35 „

Mengen von 0,120%, 0,130% und 0,135% brachten nach 45, 40 und 45 Minuten keinen Stillstand hervor. Nachdem in Versuch Nr. 1 der Stillstand eingetreten war, wurde durch das Herz frische, giftfreie Nährflüssigkeit geleitet. Es schlug darauf wieder ganz normal. Durch dieses Herz wurde dann von neuem 0,2 prozentige Bromuralnährflüssigkeit geleitet. Dieses ist der Versuch Nr. 2, in welchem der zweite Stillstand nach 5 Minuten eintrat. Es führen

$$0{,}138\% = \frac{1{,}38}{223} = 0{,}00618$$

Grammmoleküle im Liter den Herzstillstand in 32 Mimuten herbei und das Verhältnis der Wirksamkeit von Chloroform und Bromural ist 0,0140 : 0,0618 = 1 : 0,44.

Versuche mit Trional. $C_8 H_{18} S_2 O_4$. Molg. 242

Gehalt d. Nährflüssigkeit an Trional.	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 0,200 %	nach 14 Minuten
2. 0,180 %	„ 23 „
3. 0,170 %	„ 39 „
4. 0,174 %	„ 40 „
5. 0,174 %	„ 26 „
6. 0,176 %	„ 34 „
7. 0,176 %	„ 33 „

Berücksichtigt man die Versuche 2—7 zusammen, so ergibt sich, dass bei durchschnittlich 0,174% = 0,00719 Grammmoleküle Trional im Liter der Herz-

stillstand im Durchschnitt in 32 Minuten erfolgt. Die Wirksamkeit des Chloroforms verhält sich daher zu der des Trionals wie 1 : 0,5. Legt man der Berechnung nur die Versuche Nr. 6—7 zu Grunde, so erhält man ebenfalls das Verhältnis 1 : 0,5.

Versuche mit Neuronal. $C_6 H_{12} Br NO$. Molg. 194

Gehalt d. Nährflüssigkeit an Neuronal.	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 0,400 %	nach 5 Minuten
2. 0,360 %	„ 7 „
3. 0,340 %	„ 16 „
4. 0,320 %	„ 13 „
5. 0,280 %	„ 9 „
6. 0,240 %	„ 16 „
7. 0,200 %	„ 21 „
8. 0,160 %	„ 39 „
9. 0,162 %	„ 26 „
10. 0,162 %	„ 31 „

In den Versuchen Nr. 8—10 erfolgt der Herzstillstand bei 0,161 % = 0,0083 Grammmoleküle Neuronal im Liter durchschnittlich in 32 Minuten. Das ergibt das Verhältnis der Wirksamkeit von Chloroform und Neuronal, wie $1 : \frac{0{,}0083}{0{,}0140} = 0{,}6$.

Versuche mit Veronal. $C_8 N_2 H_{12} O_3$. Molg. 184

Gehalt d. Nährflüssigkeit an Veronal	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 0,400 %	nach 11 Minuten
2. 0,380 %	„ 37 „

3.	0,382 %	„	41 „
4.	0,384 %	„	34 „
5.	0,384 %	„	29 „
6.	0,384 %	„	32 „

In 3 Versuchen führten Konzentrationen von 0,1 %, 0,3 % und 0,35 % Veronal nach 50—60 Minuten keinen Herzstillstand herbei. In den Versuchen 4, 5 und 6 trat der Stillstand bei einer Konzentration von 0,384 % gleich 0,0208 Grammmoleküle im Liter durchschnittlich nach 32 Minuten ein. Die Wirksamkeit des Chloroforms verhält sich daher zu der des Veronals wie 0,0140 : 0,0208 = 1 : 1,5.

Versuche mit Alkohol. $C_2 H_5 OH$. Molg. 46

Gehalt d. Nährflüssigkeit an Alkohol	Zeit des Eintritts des Herzstillstandes
1. 4.6 %	nach 70 Minuten
2. 4.7 %	„ 58 „
3. 4.8 %	„ 54 „
4. 4.9 %	kein Herzstillstand nach einer Stunde
5. 5 %	nach 32 Minuten
6. 5 %	„ 35 „
7. 5 %	„ 32 „
8. 6 %	„ 5 „
9. 6 %	„ 52 „
10. 6.4 %	„ 27 „
11. 6.4 %	„ 33 „

Die Ursache der grossen Schwankungen in der Zeit des Eintritts des Herzstillstandes in diesen Versuchen hängen wahrscheinlich auch zum Teil von der Beschaffenheit der Froschherzen ab. Bei der ver-

hältnismässig grossen Konzentration von 5,0% und 6,4%, die erforderlich ist, um den Herzstillstand in 30—35 Minuten herbeizuführen, kommen vielleicht neben der narkotischen Hemmung der Tätigkeit der motorischen Herznerven noch andere Wirkungen in Betracht, namentlich könnten die Hemmungsnerven im Sinne einer nutritiven Reizung betroffen werden. Dass in den ersteren Versuchen 5% Alkohol ebenso stark wirkt, wie in den Versuchen 10 und 11 der 6%, ist auf eine verschiedene Beschaffenheit der Froschherzen zurückzuführen. Die Versuche 5—7 wurden im Februar, die 10 und 11 im Juli angestellt.

Wenn man nun die Wirksamkeit des Alkohols in Vergleich zu der des Chloroforms in der angegebenen Weise berechnet, so findet man in den Versuchen 5—7 das Verhältnis des Chloroforms zum Alkohol wie 1 : 77, in den Versuchen 10 und 11 wie 1 : 99. Dieballa fand das Verhältnis 1 : 192. Im meinen Versuchen scheint daher der Alkohol mehr als doppelt so wirksam zu sein als in denen von Dieballa. Das ist wohl in derselben Weise zu erklären wie die grossen Unregelmässigkeiten in meinen Versuchen mit Alkohol im allgemeinen.

In allen Versuchen ist es mir gelungen, das Herz nach dem Eintritt des Stillstandes beim Durchleiten von frischer, giftfreier Nährflüssigkeit wieder zum Schlagen zu bringen. Nur in einzelnen Fällen dauerte es längere Zeit bis das Herz zu schlagen anfing. Diese Erholung, die in der Regel eine vollständige [1]) war, ist ein Beweis dafür, dass es sich auch beim Bromural, Trional, Neuronal, Chloralhydrat und Veronal wie beim Chloroform und anderen Verbindungen der Fettreihe

[1]) Vergl. Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie, 7. Aufl., 1913, 31.

um eine narkotische Wirkung auf die motorischen Herznerven und nicht um eine völlige Vergiftung der letzteren handelt.

In nachstehender Tabelle stelle ich die Resultate meiner Versuche zusammen.

	A. Gehalt in Gramm pro Liter	B. Molekulargewicht	A/B. Anzahl der Grammmolek. im Liter	Molekularverhältnis
Chloroform	1,68	119	0,0140	1
Bromural	1,38	223	0,00618	0,44
Trional	1,76	242	0,00719	0,5
Neuronal	1,61	194	0,0083	0,6
Chloralhydrat	1,88	165	0,0113	0,8
Veronal	3,84	184	0,0208	1,5
Alkohol	50,0	46	1,087	77
„	64,0	46	1,3913	99

Wie die vorstehende Uebersicht zeigt, haben meine Versuche ergeben, dass Bromural, Trional und Neuronal doppelt so stark auf das Herz wirken wie das Chloroform, etwas schwächer wirkt das Veronal. Die Wirksamkeit des Chloralhydrats kann man gleich der des Chloroforms annehmen. Das Verhalten des Alkohols ist weiter oben besprochen.

Es frägt sich nun, wie sich die Wirkungswerte der von mir untersuchten Stoffe zu den von Dieballa und Zoepffel gefundenen Werten und umgekehrt, die letzteren zu meinen verhalten.

In den Versuchen von Dieballa trat der Herzstillstand bei einem Chloroformgehalt von 0,0106 Grammmolekülen, in meinen bei 0,0140 Grammmolekülen im Liter ein. Der von Dieballa gefundene Wirkungswert

des Chloroforms verhält sich daher zu dem von mir bestimmten wie 0,0106 : 0,0140 = 1 : 1,32.

Legt man bei der Berechnung der Wirkungswerte der von mir untersuchten Stoffe den von Dieballa gefundenen Wert für das Chloroform als Einheit zu Grunde, so ergeben sich folgende Werte, die in der nachstehenden Tabelle mit den auf Grund meiner Chloroformeinheit berechneten zusammengestellt sind.

	Berechnet auf Grund von Dieballas Chloroform-einheit	von meiner Chloroform-einheit
Bromural	0,6	0,44
Trional	0,7	0,5
Neuronal	0,8	0,6
Chloralhydrat	1,06	0,8
Veronal	2,0	1,5
Aethylchlorid	2,0	1,8
Methylenchlorid	4,0	3,3
Propylchlorid	5,0	3,6
Propylaethylaether	6,0	4,5
Bromaethyl	12,0	9,0
Methylendiaethylaether	12,0	9,0
Urethan	24,0	18,0
Aether	36,0	27,4

Die Differenz in beiden Reihen ist nicht bedeutend. Namentlich wird die Reihenfolge der Wirksamkeit nicht verändert. Dabei hat sich als bemerkenswertes Resultat ergeben, dass Bromural, Trional und Neuronal stärker auf das Herz wirken als das Chloralhydrat, während bisher dem letzteren unter den Schlaf-

mitteln dieser Gruppe in dieser Beziehung die stärkste Wirkung zugeschrieben wurde.

In der vorstehenden Tabelle bedeuten die Zahlen, dass z. B. das Uerethan 18 mal, der Aether 27,4 mal schwächer wirkt als das Chloroform. Die nachstehende Tabelle, bei der der Aether als Wirkungseinheit angenommen wurde, zeigt das umgekehrte Verhältnis, d. h. die Zahlen bedeuten, dass z. B. das Chloroform 27,6 mal, das Bromural 64 mal stärker auf das Herz wirkt als der Aether.

	Mittelzahlen aus den beiden vorstehenden Reihen	Molekularverhältnis der Stärke der Wirkung
Aether	32	1
Urethan	21	1,5
Methylendiaethylaether	10,5	3,0
Bromaethyl	10,5	3,0
Propylaethylaether	5,3	6,0
Proylchlorid	4,3	7,4
Methylenchlorid	3,7	8,6
Aethylchlorid	1,9	16,8
Veronal	1,8	17,7
Chloroform	1,16	27,6
Chloralhydrat	0,9	35,5
Neuronal	0,7	45,7
Trional	0,6	54,0
Bromural	0,5	64,0

Zum Schluss erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Schmiedeberg, für die Ueberweisung des Themas und die gütige Förderung dieser Arbeit meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Verfasser der Arbeit „Ueber die Wirkungsgrade einiger narkotisch wirkenden Verbindungen auf das isolierte Froschherz", Boruch Nissenboym, wurde in Bendery am 30. April 1886 als Sohn des Fabrikanten Nüsson Nissenboym geboren. Seine Schulbildung erhielt er am Privatgymnasium von M. M. Iglitzky in Odessa und bestand ebenda im Sommer 1908 die Reifeprüfung. Im Herbst desselben Jahres liess er sich an der Universität München als Student der Medizin immatrikulieren und hörte die Vorlesungen der Herren Professoren Baeyer, Rückert. Im übernächsten Semester, Winter 1909, ging er an die Universität Zürich, wo er drei Semester studierte. Er hörte die Vorlesungen der Herren Professoren Ruge, Felix, Lang, Schinz, Abeljanz, Kleiner, Gaule, Bluntschli.

Sommer 1911 bezog er die Universität Strassburg, wo er die ganze Zeit über studierte.

Seine Lehrer waren die Herren Professoren: Fehling, Schmiedeberg, Madelung, Wenkebach, Chiari, Wollenberg, Hertel, Czerny, Manasse, Meyer, Wolf, Ehret, von Tabora, Schickele, Bayer, Freund, Blum, Pfersdorf, Uhlenhuth, Cahn, Meyerstein, Guleke.